 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.12.23 J South Med Univ, 2016, 36(12): 1723-1726

临床研究

性别对肥胖哮喘患儿吸入糖皮质激素后肺功能的影响

叶泽慧，黄 英

重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心//儿童发育疾病研究教育部重点实验室//儿童发育重大疾病国家国际合作基地//儿科学重庆市重点实验室，重庆 400014

摘要：目的 研究性别对肥胖哮喘患儿吸入糖皮质激素（ICS）治疗前后肺功能的影响。**方法** 190例哮喘患儿根据性别分为男性组（102例，正常体质量组/肥胖组 57/45）、女性组（88例 正常体质量组/肥胖组 46/42），检测所有患儿治疗前及规范化ICS治疗1年后肺功能，包括第1秒时间肺活量（FEV1）、用力肺活量（FVC）、用力呼气50%流量（MEF50）、用力呼气25%流量（MEF25）。**结果** 治疗前各组肺功能男女性比较无统计学差异（均*P*>0.05）。ICS治疗1年后，正常体质量男女性组FVC%、FEV1%较治疗前均明显升高（*P*<0.05）；肥胖男性组FVC%、FEV1%较治疗前明显升高（*P*<0.05），而肥胖女性组仅FVC%较治疗前升高（*P*<0.05）。**结论** ICS治疗能够改善哮喘大气道通气功能，性别对哮喘ICS治疗大气道通气功能的改善依赖于体质量指数，表现为性别对正常体质量哮喘患儿ICS治疗影响作用较小，而女性肥胖哮喘患儿肺功能改善程度明显低于男性肥胖哮喘患儿。

关键词：哮喘；性别；肺功能；儿童

Association between gender and lung function in obese asthmatic children after inhaling corticosteroids

YE Zehui, HUANG Ying

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Abstract: Objective To study the association between gender and lung function in obese asthmatic children before and after inhaling corticosteroids (ICS). **Methods** A total of 102 asthmatic boys (including 57 normal-weight and 45 obese boys) and 88 asthmatic girls (including 46 normal-weight and 42 obese girls) received ICS treatment for one year. Pulmonary functions were evaluated before and after the treatment for forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), maximal expiratory flow 25 (MEF25) and maximal expiratory flow 50 (MEF50). **Results** The asthmatic children in the 4 subgroups showed similar pulmonary functions before the treatment. After inhalation of methacholine, FVC% and FEV1% were improved in both normal-weight boys and normal-weight girls; FVC% and FEV1% in obese boys were improved after the treatment, but the obese girls showed improvement only in FVC%. **Conclusion** Inhalation of methacholine can improve large airway function in asthmatic children, and gender affects the improvement to a lesser extent in normal-weight children. In obese asthmatic children, methacholine inhalation better improves lung functions in boys than in girls.

Key words: asthma; gender; pulmonary functions; children; obesity

支气管哮喘是由多种细胞（嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等）和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。近年来肥胖对支气管哮喘的影响越来越受到重视，全球范围内肥胖及哮喘发病率呈同步增长现象[1-2]，世界卫生组织显示肥胖在世界范围内极速增加，中国超重/肥胖率达29.9%[3]，肥胖者哮喘的发病率也显著增加[4]。肥胖对哮喘的影响主要表现为增加哮喘的发病率、增加哮喘的严重程度、降低哮喘治疗的反应性并导致难治性哮喘[5-6]，故被定义为一种特殊的临床表型[7]。

吸入糖皮质激素（ICS）是最有效的抗炎药物，是哮喘治疗控制的一线药物。随着体质量指数（BMI）升高，哮喘患者对ICS的治疗反应变弱[8]，导致难治性哮喘的增加；欧洲哮喘协作组的研究表明，成人难治性哮喘以女性肥胖患者居多[9-10]，男女之比是1∶4，而在儿童哮喘中的研究结果却存在不同意见。我们前期研究发现ICS能明显改善正常体质量哮喘患儿大气道通气功能，肥胖能够抑制ICS对哮喘患儿肺功能的改善作用[11]，那么这种抑制作用是否存在性别差异，这正是我们本研究的重点。因此，本文旨在探讨性别对肥胖型哮喘患儿ICS治疗的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2014年3月~2015年9月在我院哮喘专科门诊初诊哮喘患儿190例，随访1年以上，所有病例符合以下条

收稿日期：2016-08-19

基金项目：重庆市渝中区科技计划项目（20130403）

作者简介：叶泽慧，硕士，住院医师，E-mail: yeyu19870313@126.com

通信作者：黄 英，硕士，主任医师，E-mail: huangying62@126.com

件:(1)年龄5~12岁;(2)根据儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016版)首次诊断为哮喘[12];(3)稳定期轻度哮喘患儿,1秒用力呼气容积(FEV1)≥80%预计值。排除标准:(1)哮喘急性发作期患儿;(2)合并任何活动性、急或慢性肺部疾病以及其他严重免疫性疾病、恶性肿瘤、冠心病、高血压等;(3)诊断哮喘后未规律吸入激素治疗1年患儿。

分组:入选的哮喘患儿根据性别分为男性组102例,女性组88例。男性组、女性组根据体质量分为正常体质量组、肥胖组:体质量指数介入同年龄、同性别人群第15~95百分位定义为正常体质量组,体质量指数(BMI)高于同年龄、同性别人群第95百分位定义为肥胖组。男女组正常体质量/肥胖构成比、年龄、BMI比较均无统计学差异(P>0.05,表1)。

表1 哮喘患儿性别、年龄及体质量指数构成特征

Tab.1 Gender, age and body mass index of the asthmatic children

Group	n	Normal-weight group/obese group	Age (years)	Body mass index
Male group	102	57/45	7.57±0.19	17.88±0.31
Female group	88	46/42	7.04±0.22	18.72±0.32
t		0.25	1.847	1.871
P		>0.05	0.532	0.146

1.2 基础肺功能测定

基础肺功能测定采用德国耶格公司MasterScope肺功能检测仪,由肺功能技师专人操作。在治疗前、ICS治疗1年后分别检测各组肺功能基础值。观察主要指标包括:第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、用力呼气25%流量(MEF25)、用力呼气50%流量(MEF50),测得值均以实测值占预计值的百分比表示。其中大气道通气功能指标包括:FEV1、FVC;小气道通气功能指标包括:MEF50、MEF25。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料用均数±标准差表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验;计数资料采用例数表示,组间比较采用χ^2检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 性别对初诊哮喘患儿基础肺功能的影响

初诊哮喘患儿,正常体质量组及肥胖组大气道通气功能(FVC%、FEV1%)、小气道通气功能(MEF50%、MEF25%)男女组比较无统计学差异(均P>0.05,表2)。

2.2 体质量对哮喘患儿ICS治疗前后肺功能的影响

吸入激素治疗1年后,正常体质量组(包括男性组与女性组)FVC%、FEV1%、MEF50%较治疗前有明显升高(均P<0.05);肥胖组仅FVC%、FEV1%较治疗前有明显升高(均P<0.05,表3)。

表2 性别对初诊哮喘患儿肺功能的影响

Tab.2 Influence of gender on lung function in children with first diagnosed asthma

Group	Normal-weight group				Obese group			
	FVC%	FEV1%	MEF50%	MEF25%	FVC%	FEV1%	MEF50%	MEF25%
Male group	86.7±1.5	95.5±1.6	88.7±2.3	97.5±4.2	86.0±1.3	83.6±1.8	87.8±1.8	88.3±2.0
Female group	82.8±1.9	92.6±2.4	89.9±3.7	93.3±4.9	83.4±1.5	86.7±1.5	83.6±1.9	82.7±1.6
t	1.649	2.735	0.438	0.655	1.290	1.292	1.576	2.155
P	0.698	0.461	0.662	0.514	0.200	0.076	0.119	0.196

2.3 性别对哮喘患儿ICS治疗前后肺功能的影响

吸入糖皮质激素治疗1年后,正常体质量男性组FVC%、FEV 1%、MEF 50%较治疗前均明显升高(均P<0.05);正常体质量女性组FVC%、FEV1%较治疗前明显升高(均P<0.05)。

吸入糖皮质激素治疗1年后,肥胖男性组FVC%、FEV1%较治疗前明显升高(均P<0.05);肥胖女性组仅FVC%较治疗前升高(P<0.05,图1)。

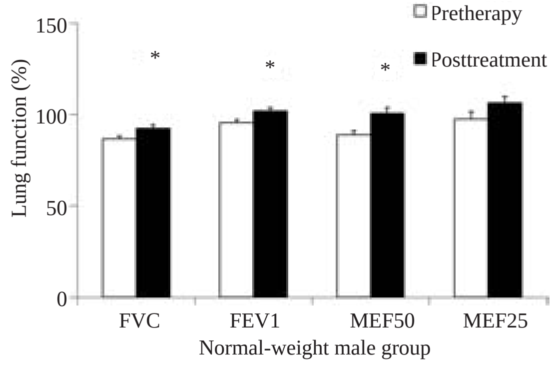
3 讨论

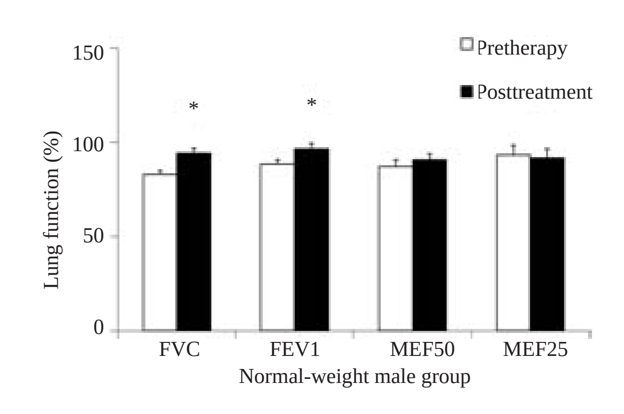
近年来肥胖对哮喘的影响越来越受到重视,已有大量的研究表明肥胖对哮喘发病率的影响存在性别差异[13],而这种性别差异在不同研究中的结果却不同。BMI与哮喘之间的相关性在成年女性中较男性更为明显[9, 14],然而在儿童及青少年中的研究结果却不一致:Lu KD等[15]在1项对4828名儿童的队列研究中发现,女性超重及肥胖儿童中哮喘的发病率增高,而Gililand等研究发现男性肥胖儿童哮喘的发病率更高[16];Krystofová等[17]研究

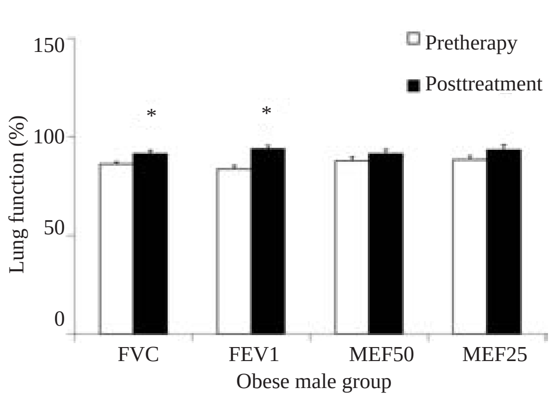
表3 体质量对哮喘患儿ICS治疗前后肺功能的影响

Tab.3 Influence of body weight on lung function improvement following ICS therapy

Groups	Normal-weight group (*n*=103)				Obese group (*n*=87)			
	FVC%	FEV1%	MEF50%	MEF25%	FVC%	FEV1%	MEF50%	MEF25%
Pretherapy	84.9±1.2	92.3±1.3	87.9±2.1	95.6±3.2	84.8±1.0	82.1±1.2	85.8±1.3	85.6±1.3
Posttreatment	93.2±1.5	99.4±1.7	96.0±2.3	99.7±2.9	90.9±1.3	92.1±1.2	88.2±1.4	88.7±1.7
t	4.211	3.314	2.640	0.929	3.682	4.234	1.263	1.439
P	0.000	0.001	0.009	0.354	0.000	0.000	0.208	0.152







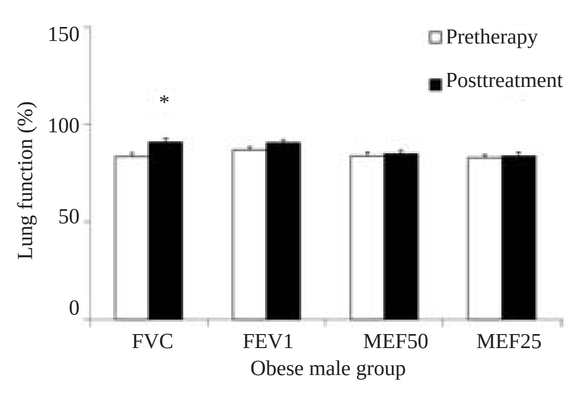


图1 性别对哮喘患儿吸入糖皮质激素肺功能的影响

Fig.1 Influence of gender on lung function in asthmatic children with ICS therapy. **P*<0.05 *vs* Pretherapy Group.

表明,BMI在男童与女童中均与哮喘存在相关性;而日本全国范围的横断面研究显示,从学龄期至青春期肥胖与现症哮喘存在明显的关联性,而此关联无性别差异[18]。不同研究得出的结论不同可能是由于BMI仅是肥胖的筛查方法,未考虑到身体构成和体脂的比例,且BMI与种族有关,不同种族人群,即使具有相同BMI,其肥胖程度也不相同。我们针对初诊哮喘患儿研究表明,治疗前肥胖组与正常体质量组肺功能无明显统计学差异[13],而性别在其中所起的作用更小。分析原因考虑肥胖的持续时间可能与肺功能的变化密切相关[19];这在我们前期动物实验研究中也有证实,成年期肥胖小鼠表现气道高反应性,而幼年期体质量变化对肺功能影响不明显[20]。那么,随着哮喘及肥胖持续时间的延长,肥胖对哮喘肺功能的影响是否会明显,而性别在其中的作用是否能够凸显出来,因此我们对肥胖型哮喘进行随访1年,并探讨规律吸入糖皮质激素对肥胖型哮喘患儿肺功能的影响。

通过1年的随访研究发现,ICS治疗能够改善正常体质量哮喘患儿大气道通气功能(FVC、FEV1),而女性肥胖哮喘患儿ICS治疗后仅FVC较治疗前有改善,说明儿童难治性哮喘以女性肥胖者多见,这与欧洲哮喘协议组针对成人哮喘的研究相一致。分析其原因可能与女性激素(孕酮、雌激素)分泌有重要相关性,女性激素在哮喘的发病中起到重要的作用[21],而这些激素的分泌受肥胖的影响[22]。孕酮可上调气道β2受体的功能,引起支气管平滑肌松弛从而降低气道高反应性,在肥胖女性中孕酮水平降低[23];雌激素可调控气道炎症细胞如肥大细胞、嗜酸性粒细胞等的活动从而参与气道的炎症反应,在肥胖女性中雌激素水平升高[24]。因此女性肥胖型哮

喘患儿体内具有抑制气道高反应性的孕酮水平下降、具有促进炎症反应的雌激素水平上升,从而导致其肺功能改善程度明显低于男性肥胖型哮喘患儿。除此之外,有研究发现血清中脂联素水平与女性患者远期发生哮喘的风险程度密切相关,那么通过增加脂联素水平将有望降低这种风险率[25]。

除此之外,性别差异引起的脂肪分布不同可能对哮喘肺功能产生影响[26],由于男性以肌肉组织而女性以脂肪组织为主,这可能也是肥胖型哮喘具有明显性别差异的原因之一。综合分析体质量对哮喘患儿吸入激素疗效的影响,发现吸入糖皮质激素治疗1年,正常体质量哮喘患儿大气道通气功能(FVC%、FEV1%)、小气道通气功能(MEF50%)均明显改善,而肥胖哮喘患儿仅(FVC%、FEV1%)较治疗前改善,这与既往我们研究结果[11]不完全一致,考虑可能与各组性别比例不同有一定相关性。

综上所述,性别对哮喘患儿吸入糖皮质激素治疗肺功能的改善有影响作用,女性肥胖哮喘患儿肺功能改善作用明显低于正常体质量及男性肥胖哮喘患儿,分析其原因可能与性激素分泌及脂肪分布有明显相关性。因此,在临床治疗中针对女性哮喘患儿,尤其女性肥胖哮喘患儿是否需要增加吸入激素用量及时间而改善肺通气功能,有待进一步研究。但是本研究研究样本量较小,随访时间较短,需在以后的研究中进一步扩大样本量,并针对ICS疗效方面做深入研究。

参考文献:

[1] Brüske I, Flexeder C, Heinrich J. Body mass index and the incidence of asthma in children[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2014, 14(2): 155-60.

[2] Xanthopoulos M, Tapia E. Obesity and common respiratory diseases in children[J]. Paediatr Respir Rev, 2016(16): 30112-4.

[3] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and National prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2014, 384(9945): 766-81.

[4] Gibson PG. Obesity and asthma[J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10 Suppl: S138-S142.

[5] Barros R, Moreira P, Padrão P, et al. Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity[J]. Clin Nutr, 2016(16): 30153-8.

[6] Juel CT, Ulrik CS, Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy[J]. Respir Care, 2013, 58(5): 867-73.

[7] Dixon E, Holguin Fernando, Sood Akshay, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma[J]. Proc Am Thorac Soc, 2010, 7(5): 325-35.

[8] Sozener ZC, Aydin O, Mungan DA. Obesity-asthma phenotype: Effect of weight gain on asthma control in adults[J]. Allergy Asthma Proc, 2016, 37(4): 311-7.

[9] Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2015, 15(6): 28.

[10] Rao K, Moore G, Bleecker Eugene, et al. Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the Severe Asthma Research Program[J]. Chest, 2013, 143(4): 984-92.

[11] 叶泽慧, 黄 英, 王 莹, 等. 不同体重指数的哮喘患儿规范化激素治疗后肺功能变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 983-6.

[12] 中华医学会儿科分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-81.

[13] Willeboordse M, Van Den Bersselaar DL, Van De Kant KD, et al. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in Dutch children: a survey study[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77574.

[14] Qian J, Ren X. Obesity is a risk factor for asthma in women but not in men among elder People in China[J]. Eur J Intern Med, 2016, 34 (16): e27-8.

[15] Lu KD, Billimek John, Bar-Yoseph R, et al. Sex differences in the relationship between fitness and obesity on risk for asthma in adolescents[J]. J Pediatr, 2016, 176: 36-42.

[16] Gilliland D, Berhane K, Islam T, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children[J]. Am J Epidemiol, 2003, 158(5): 406-15.

[17] Krystofová J, Jesenák M, Bánovcin P. Bronchial asthma and obesity in childhood[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2011, 54(3): 102-6.

[18] Ziyab H, Karmaus W, Kurukulaaratchy J, et al. Developmental trajectories of Body Mass Index from infancy to 18 years of age: prenatal determinants and health Consequences[J]. J Epidemiol Community Health, 2014, 68(10): 934-41.

[19] Santamaria F, Montella S, Greco L, et al. Obesity duration is associated to pulmonary function impairment in obese subjects[J]. Obesity(Silver Spring), 2011, 19(8): 1623-8.

[20] Ye Z, Huang Y, Liu D, et al. Obesity induced by neonatal overfeeding worsens airway hyperresponsiveness and inflammation [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47013.

[21] Nwaru BI, Nurmatov U, Sheikh A. Exogenous and exogenous sex steroid hormones in asthma, allergy in females: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2016, 26: 15078.

[22] Scott A, Gibson G, Garg L, et al. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype[J]. Allergy, 2016, 71(7): 1037-47.

[23] Farah S, Salome M. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism[J]. Respirology, 2012, 17(3): 412-21.

[24] Romieu I, Fabre A, Fournier A, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort[J]. Thorax, 2010, 65 (4): 292-7.

[25] Sood A, Qualls C, Schuyler M, et al. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(1): 41-7.

[26] Den D, Ros P, De J, et al. Body fat mass distribution and interrupter resistance, fractional exhaled nitric oxide, and asthma at school-age [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, pii: S0091-6749.

(编辑:经 媛)